

基于化学模式识别技术提升参威骨痹片的质量标准并 监测其生产中质控指标的转移率变化

李江¹, 李娇¹, 付鹏¹, 彭霜¹, 陈凌云^{1*}, 余晓玲^{2*}

(1. 云南中医药大学 云南省高校外用给药系统与制剂技术研究重点实验室, 昆明 650500;

2. 昆明市中医医院, 昆明 650500)

[摘要] 目的:提升参威骨痹片的质量标准,初步探索其质量控制指标成分在批间含量差异较大的原因。方法:采用HPLC建立参威骨痹片的指纹图谱,以Diamonsil C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm)为色谱柱,流动相乙腈(A)-0.1%磷酸水溶液(B)梯度洗脱(0~5 min, 10%A; 5~15 min, 10%~12%A; 15~30 min, 12%~26%A; 30~43 min, 26%~31%A; 43~50 min, 31%~40%A; 50~70 min, 40%~55%A; 70~84 min, 55%~72.5%A),检测波长230 nm。以共有峰为自变量绘制正交偏最小二乘法-判别分析-变量重要性投影(OPLS-DA-VIP)图,将共有峰对该制剂各批次间指纹图谱差异的贡献度量化,寻找差异较大的色谱峰,结合相关文献,筛选出与参威骨痹片临床适应症相关的成分并进行其含量测定的专属性试验,最终选定质控指标。通过HPLC-二极管阵列检测器(DAD)同时对本品及其生产过程中间体中质控指标进行测定,检测波长236, 276, 230, 322 nm,其他条件同HPLC指纹图谱检测方法。结果:HPLC指纹图谱共标定了26个共有峰,各批次样品指纹图谱与对照指纹图谱的相似度均≥0.950。优选出马钱苷酸、龙胆苦苷、芍药苷、蛇床子素为参威骨痹片的质控指标,四者的平均质量分数分别为161.02, 401.80, 255.54, 80.68 μg·g⁻¹。结论:所建立的指纹图谱及多指标定量分析方法稳定、可靠,可用于参威骨痹片的质量控制。原料药批间质控指标成分含量差异和生产过程中间体的质控方法不够完善是引起该制剂批间质控指标成分含量差异较大的主要原因。

[关键词] 指纹图谱; 化学模式识别; 聚类分析; 主成分分析(PCA); 正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA); 高效液相色谱法(HPLC); 参威骨痹片

[中图分类号] R22;R94;R28;C37;O657.7 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2020)15-0130-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201053

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200205.1203.002.html>

[网络出版日期] 2020-2-5 13:33

Improvement of Quality Standard of Shenwei Gubi Tablets and Changes of Transfer Rates of Its Quality Control Indicators in Production Based on Chemical Pattern Recognition Technology

LI Jiang¹, LI Jiao¹, FU Peng¹, PENG Shuang¹, CHEN Ling-yun^{1*}, YU Xiao-ling^{2*}

(1. Yunnan Provincial Key Laboratory of Research on External Drug Delivery System and Preparation Technology in University, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

2. Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

[Abstract] **Objective:** To improve the quality standard of Shenwei Gubi tablets, and to explore the reasons for the great difference in the contents of quality control index components between batches of this product. **Method:** The fingerprint of this product was established by HPLC, the determination was performed on Diamonsil C₁₈ column (4.6 mm×250 mm, 5 μm) with acetonitrile (A)-0.1% phosphoric acid solution (B)

[收稿日期] 20191101(012)

[基金项目] 云南省应用基础研究计划项目(2017FF116-38)

[第一作者] 李江,在读硕士,从事中药制剂研发与评价研究,E-mail:1710144790@qq.com

[通信作者] *陈凌云,教授,硕士生导师,从事中药制药工艺与质量评价研究,E-mail:498507628@qq.com;

*余晓玲,主任药师,硕士生导师,从事中药新制剂开发与应用研究,E-mail:892535568@qq.com

for gradient elution (0-5 min, 10%A; 5-15 min, 10%-12%A; 15-30 min, 12%-26%A; 30-43 min, 26%-31%A, 43-50 min, 31%-40%A, 50-70 min, 40%-55%A; 70-84 min, 55%-72.5%A) as the mobile phase at detection wavelength of 230 nm. The orthogonal partial least squares-discriminant analysis-variable importance in the projection (OPLS-DA-VIP) map was drawn with the common peak as the independent variable. The contribution of 26 common peaks to the fingerprint differences among different batches of this product was quantified. By searching for the chromatographic peaks with great differences, combined with relevant literature, the components related to the clinical indications of the product were screened out and their contents were determined by specificity experiment, and the quantitative indicators were finally selected. HPLC-diode array detector (DAD) was employed to determine the contents of the above preferred indexes with detection wavelengths of 236, 276, 230, 322 nm, other conditions were the same as HPLC fingerprint detection method.

Result: A total of 26 common peaks were calibrated on the HPLC fingerprint of Shenwei Gubi tablets. The similarity between the fingerprint of each batch samples and the reference fingerprint was ≥ 0.950 . Loganic acid, gentiopicroside, paeoniflorin and osthole were optimized as the quantitative indicators of this product, their average contents were 161.02, 401.80, 255.54, 80.68 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$. **Conclusion:** The established fingerprint and multi-index quantitative analysis method are stable and reliable, and can be used for quality control of Shenwei Gubi tablets. Difference in contents of quality control components between batches of raw materials and the imperfect quality control method of intermediates in the production process are the main reasons for the great difference in the contents of quality control indicators between batches of this product.

[**Key words**] fingerprint; chemical pattern recognition; cluster analysis; principal component analysis (PCA); orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA); high performance liquid chromatography (HPLC); Shenwei Gubi tablets

参威骨痹片含威灵仙、小红参、独活等共15味药材,具活血通经、祛风除湿、镇静镇痛、调养气血之功效,可用于治疗风寒湿痹、跌打损伤、月经不调。该制剂原质控标准仅以芍药苷为定量指标,该质控标准对本品中有效成分的控制存在不足,为更加全面地控制该制剂质量,保障临床疗效,本实验对参威骨痹片的指纹图谱和质控指标筛选、测定进行了研究,以期为该制剂的质量标准提升提供依据。

化学模式识别技术可对指纹图谱中共有峰在各样品中的含量差异进行分析^[1-2],其中的正交偏最小二乘法-判别分析-变量重要性投影(OPLS-DA-VIP)图可将共有峰对本品各批次间指纹图谱差异的贡献度量化,筛选出含量差异较大的成分作为质控指标^[3-4]。该方法相对于含量差异较小的成分作为质控指标可更加真实、全面、严格地反映样品质量,但也需考虑质控指标成分在定量过程中是否存在阴性干扰以及其与药物临床适应症之间的联系。基于上述思路,本实验拟采用该方法建立本品的质控方法,以期为其他中成药的质控标准建立提供新思路与新方法。

本研究在对15批大生产规模的参威骨痹片样

品进行质控指标含量测定时发现,各质控指标在各批次样品间的含量差异较大,表明本品的质量均一性不佳,不利于保障临床疗效。为寻找引起该问题的原因,本文在使用同一批次原料药进行小试规模生产的基础上,对参威骨痹片制备过程中各中间体的质控指标转移率变化进行了研究。

1 材料

1100系列高效液相色谱系统(美国安捷伦科技有限公司),T-1000型电子天平[美国双杰(兄弟)集团有限公司],AB265-S型分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]。马钱苷酸、龙胆苦苷、芍药苷及蛇床子素对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为111865-201704,110770-201013,110736-201842,110822-201609,纯度分别为94.7%,96.9%,97.4%,99.5%),15批参威骨痹片(昆明市中医医院,批号分别为18-51,18-52,18-53,18-54,18-55,18-61,18-62,18-63,18-64,18-65,18-71,18-72,18-73,18-74,18-75,编号S1~S15),水为娃哈哈纯净水,乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 HPLC指纹图谱的构建与分析

2.1.1 溶液的配制 取马钱苷酸、龙胆苦苷、芍药

昔、蛇床子素对照品适量,加甲醇配制为每1 mL分别含169.32,506.40,105.43,60.32 μg 的混合对照品溶液。取参威骨痹片5.0 g,精密称定,加入甲醇50 mL,称定质量,超声处理30 min(功率100 W,频率53 kHz),称定质量,加甲醇补足减失的质量,滤过,取续滤液40 mL,蒸干,加甲醇定容至5 mL,作为供试品溶液。分别取不含白芍、秦艽、独活的阴性样品,按上述方法制备相应阴性样品溶液。

2.1.2 色谱条件 Diamonsil C_{18} 色谱柱(4.6 mm \times 250 mm, 5 μm),流动相乙腈(A)-0.1%磷酸水溶液(B)进行梯度洗脱(0~5 min, 10%A; 5~15 min, 10%~12%A; 15~30 min, 12%~26%A; 30~43 min, 26%~31%A, 43~50 min, 31%~40%A, 50~70 min, 40%~55%A; 70~84 min, 55%~72.5%A),流速1 mL $\cdot\text{min}^{-1}$,检测波长230 nm,柱温30 $^{\circ}\text{C}$,进样量10 μL 。

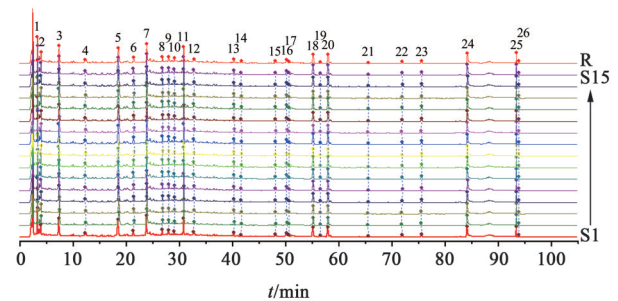
2.1.3 方法学考察 以龙胆苦苷(P5)为参照峰,计算各共有峰相对保留时间(RRT)和相对峰面积(RPA)。取2.1.1项下同一供试品溶液,按2.1.2项下条件连续检测6次,计算各共有峰RRT和RPA的RSD均 $\leq 2.6\%$,表明仪器精密密度良好。取2.1.1项下同一供试品溶液,分别于制备后0,2,4,6,8,12 h按2.1.2项下条件检测,计算各共有峰RRT和RPA的RSD均 $\leq 2.7\%$,表明供试品溶液在12 h内稳定性良好。

因重复性试验中6份样品的称取质量不同,无法直接用峰面积进行RSD计算,为消除此干扰,先对峰面积进行标准化处理,将称取质量统一为同一质量后再进行RPA计算。标准化峰面积= $\{a/[m \times (40/50)]\} \times 4$,式中 a 为实测峰面积, m 为实际称取质量,40表示续滤液40 mL,50表示提取液50 mL,4表示样品质量4 g。上述标准化处理过程需依据2.1.1项下供试品溶液制备方法进行。因制备过程仅取续滤液40 mL,且称样时所称质量并非5.0 g整,故按2.1.1项下方法制备的最终定容液5 mL中所含续滤液对应的样品质量并非4.0 g整,如此,为使后续分析合理,需经上述峰面积标准化公式将指纹图谱各共有峰的峰面积进行标准化处理。

于同一瓶参威骨痹片中取6份样品,按2.1.1项下方法制备供试品溶液,按2.1.2项下条件检测,计算各共有峰RRT和RPA的RSD均 $\leq 3.0\%$,表明该方法重复性良好。由上述重复性试验操作者外的另一试验人员,于另一实验室进行重复性试验,得各共有峰RRT和RPA的RSD均 $\leq 6.9\%$,符合2015

年版《中国药典》(四部)通则9101关于样品待测成分质量分数0.01%量级时所对应的重复性RSD范围要求($\leq 8\%$)。综上所述,所建立的HPLC指纹图谱测定方法可用于本品的检测^[5]。

2.1.4 指纹图谱的构建及相似度分析 取15批参威骨痹片,按2.1.1项下制备供试品溶液,按2.1.2项下条件检测,将数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012.130723版本,国家药典委员会),采用中位数法,设置时间窗口宽度为0.1 min,生成对照指纹图谱,共标定了26个共有峰(按编号1~26依次记为P1~P26),其中P3, P5, P7, P23分别对应马钱苷酸、龙胆苦苷、芍药苷、蛇床子素,结果发现样品S1~S15与对照指纹图谱的相似度均 ≥ 0.950 ,表明各样品总体质量较稳定。见图1。



R. 对照指纹图谱

图1 15批参威骨痹片的HPLC指纹谱

Fig. 1 HPLC fingerprint of 15 batches of Shenwei Gubi tablets

2.2 化学模式识别及定量指标优选

2.2.1 聚类分析(CA) 以2.1.4项下所测各样品中共有峰的标准化峰面积(标准化峰面积处理按2.1.3项下方法进行)为自变量,绘制聚类热图,见图2。结果发现15批样品可分为两类,样品S2~S4, S9, S14, S15为一类,余下样品为另一类,并初步可知P3, P5, P7, P11, P18, P9, P16在两类样品间的色差较大,是造成这两类样品差异的主要色谱峰,但聚类热图无法将共有峰对引起两类样品间差异的贡献度量化,为准确寻出引起两类样品差异的色谱峰,采用主成分分析(PCA)和正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)进一步分析。

2.2.2 PCA 将15批样本共有峰的标准化峰面积数据导入SIMCA 14.1,以无监督化学模式识别进行PCA,见图3。结果发现15批样品可分为两类,横坐标负半轴为一类,包含样品S2~S4, S9, S14, S15,余下为另一类。该分类与2.2.1项下结果一致,故将样品以此法分为2组进行OPLS-DA。

2.2.3 OPLS-DA OPLS-DA可去除与Y矩阵无关

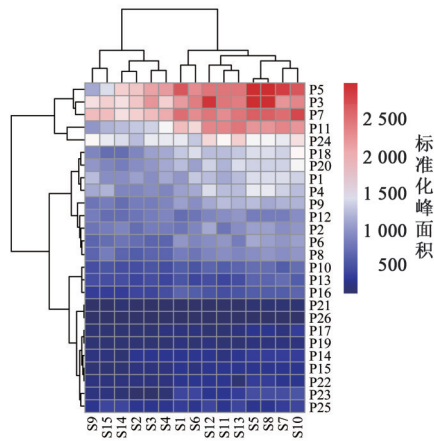


图2 15批参威骨痹片的聚类热分析

Fig. 2 Heatmap of 15 batches of Shenwei Gubi tablets

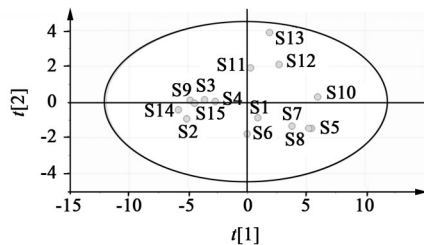


图3 15批参威骨痹片的PCA得分

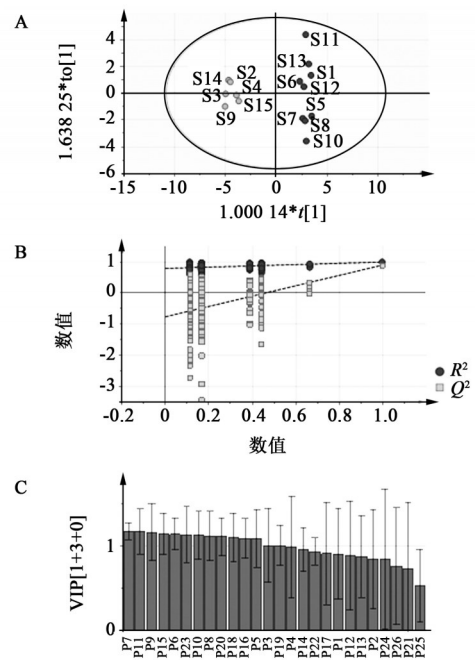
Fig. 3 PCA score chart of 15 batches of Shenwei Gubi tablets

的X矩阵变化以达到组间差异最大化,但需外部模型验证方法排列试验证明模型的有效性^[6]。由图4(B)可知,左端任意一次随机排列产生的 R^2 (表示对数据的解释程度)和 Q^2 (表示对模型的预测能力)均小于右端,且 $R^2=0.783$, $Q^2=0.768$,表明所建模型有效^[7-9]。由图4(A)可知,两组样品聚类良好,结果与2.2.1和2.2.2项下一致,说明分类合理。由图4(C)可知,P3,P5,P6~P11,P15,P16,P18~P20,P23的变量重要性投影(VIP)值均>1,是引起两类样品差异的主要成分^[10],其中马钱苷酸(P3),龙胆苦苷(P5),芍药苷(P7)和蛇床子素(P23)在定量分析中无阴性干扰,且均有抗炎镇痛的效果,与本品临床适应症相关^[11-16],故将这4个成分作为本品的质控定量指标。

2.3 质控指标定量分析

2.3.1 色谱条件及系统适应性 按2.1.1项下制备混合对照品溶液和供试品溶液,按2.1.2项下色谱条件检测(检测波长包括236,276,230,322 nm),结果显示供试品溶液色谱图中各指标成分之间的分离度均>1.5,且阴性无干扰,理论板数按龙胆苦苷(P5)计不低于3000,见图5。

2.3.2 分析方法验证 线性关系考察中P3,P5,P7,P23回归方程分别为 $Y=4.024X-5.040$ ($r=$



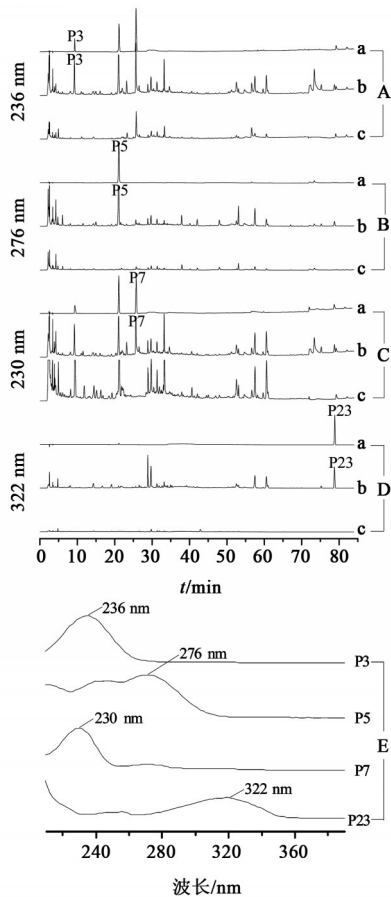
A.得分分析;B.模型验证;C.VIP分析

图4 15批参威骨痹片的OPLS-DA

Fig. 4 OPLS-DA of 15 batches of Shenwei Gubi tablets

0.999 5), $Y=2.697X-4.970$ ($r=0.999 7$), $Y=15.276X-19.766$ ($r=0.999 1$), $Y=9.289X-8.893$ ($r=0.999 5$),这4个成分的质量浓度依次在13.17~282.21, 39.38~844.00, 16.58~355.32, 7.82~167.56 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 与峰面积呈良好线性关系。仪器精密密度考察中4种成分峰面积的RSD均 $\leq 1.2\%$ ($n=6$)。在混合对照品溶液及供试品溶液的稳定性考察中,4种成分峰面积的RSD均 $\leq 2.7\%$ (时间为0,2,4,6,8,12 h)。重复性试验中P3,P5,P7,P23平均质量分数分别为146.88, 376.72, 248.63, 80.08 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, RSD均 $\leq 2.5\%$ ($n=6$)。

分别精密称取马钱苷酸、龙胆苦苷、芍药苷及蛇床子素对照品12.05,6.15,4.08,7.30 mg,先将马钱苷酸和蛇床子素对照品置于同一10 mL量瓶中,加甲醇定容至刻度,精密吸取该定容液2 mL与龙胆苦苷、芍药苷对照品置于同一量瓶中,加甲醇定容至10 mL。结合对照品纯度,计算该混合对照品溶液中P3,P5,P7,P23质量体积分数分别为228.23,595.94,397.39,145.27 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。精密称取6份上述重复性试验中所用同批次样品2.5 g,精密加入上述混合对照品溶液1.5 mL,按照2.3.1项下条件制备供试品溶液并检测。计算马钱苷酸、龙胆苦苷、芍药苷及蛇床子素的平均加样回收率分别为101.01%,97.83%,98.16%,98.38%,RSD分别为2.5%,2.8%,2.9%,2.9%。综上所述,所建方法可



A. 马钱苷酸检测; B. 龙胆苦苷检测; C. 芍药苷检测; D. 蛇床子素检测; E. 紫外吸收光谱; a. 对照品; b. 供试品; c. 阴性样品(A~D依次为缺秦艽、秦艽、白芍、独活的阴性样品); P3. 马钱苷酸; P5. 龙胆苦苷; P7. 芍药苷; P23. 蛇床子素

图5 参威骨痹片质控指标成分的HPLC和紫外吸收光谱
Fig. 5 HPLC chromatograms and ultraviolet absorption spectra of quality control index components of Shenwei Gubi tablets

用于本品质控指标成分的定量分析。

2.3.3 样品测定 取15批参威骨痹片适量,按2.1.1项下方法制备供试品溶液,按2.3.1项下条件测定,计算各指标成分的质量分数,见表1。结果马钱苷酸、龙胆苦苷、芍药苷、蛇床子素质量分数平均值分别为161.02, 401.80, 255.54, 80.68 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, RSD依次为20.2%, 24.4%, 15.2%, 43.6%。说明本品批间质控指标质量分数差异较大,故进一步对本品生产过程质控指标转移率进行监测。

2.4 各生产环节质控指标成分的转移率变化 由表1可知,各质控指标成分含量的RSD较大,提示本品批间有效成分含量一致性不佳。为减小各批次样品间有效成分的含量差异,提升本品质量,保障临床疗效,对参威骨痹片制备过程各中间体的质控指标转移率[转移率=(各生产节点下中间体换算为每克原料药所含质控指标成分的质量/每克原料药

表1 15批参威骨痹片中指标成分的质量分数(n=4)

Table 1 Contents of index components in 15 batches of Shenwei Gubi tablets(n=4) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$

样品	马钱苷酸	龙胆苦苷	芍药苷	蛇床子素
S1	121.19	188.79	218.25	50.54
S2	119.79	318.93	195.43	53.24
S3	126.67	249.30	216.64	31.70
S4	132.03	330.41	202.70	35.71
S5	155.66	370.92	216.61	43.50
S6	129.03	382.81	232.15	111.36
S7	151.59	469.74	282.04	103.33
S8	171.01	400.94	259.25	74.16
S9	173.67	427.82	259.81	77.08
S10	209.65	428.15	276.04	122.21
S11	214.36	525.38	297.38	119.77
S12	158.90	505.84	282.20	122.09
S13	214.15	524.86	297.09	84.62
S14	171.60	433.40	281.25	130.40
S15	165.96	469.71	316.26	50.54

中质控指标成分的质量) $\times 100\%$]变化进行了研究, 以为后续本品生产过程中间体质控标准的建立提供依据。

取同一批次原料药(去除不同批次原料药有效成分含量差异对本品质控指标批间差异的影响)进行3次小试规模生产(制备得到的3批参威骨痹片样品分别记为S16, S17, S18),将制备过程中的饮片-提取液、提取液-浓缩液、浓缩液-醇沉液、醇沉液-稠膏、稠膏-干膏、干膏-颗粒、颗粒-片剂7个环节单元分别记为L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7,按2.1.1项下方法制备供试品溶液,按2.3.1项下条件测定,计算3次生产中每个环节下各质控指标的转移率下降均值和标准偏差。由表2可知, L1和L5是转移率下降较大的2个环节, L2环节单元下4个质控指标转移率下降值的标准偏差之和(12.8%)最大, L5环节次之(11.2%),说明3次生产中L2和L5环节下中间体中质控指标的转移率下降幅度差异较大,在往后研究中可重点建立这2个生产环节中间体的质控标准,并优化工艺参数,减小本品批间差异。由表3可知,同一批次原料药制得的3批参威骨痹片中马钱苷酸、龙胆苦苷、芍药苷、蛇床子素质量分数平均值分别为171.54, 407.11, 264.14, 80.48 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, RSD依次为9.1%, 6.4%, 9.9%, 18.6%。表明原料药中有效成分含量的差异对本品的批间质控指标含量差异有影响,故后期可对原料药的质控标准提升进

行深入研究。

表2 3批参威骨痹片小试生产样品中各指标成分转移率的下降值 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 2 Decrease values of transfer rate of each index component in 3 batches of Shenwei Gubi tablets with small-scale production ($\bar{x} \pm s, n=3$)

环节单元	转移率下降值/%			
	马钱苷酸	龙胆苦苷	芍药苷	蛇床子素
L1	23.34±3.8	26.68±1.2	32.30±3.9	56.25±1.0
L2	5.26±2.1	8.56±2.9	9.68±6.4	2.39±1.4
L3	5.64±0.8	11.31±5.4	1.90±1.2	23.12±3.0
L4	8.32±2.1	9.58±3.1	8.09±2.7	2.65±2.0
L5	45.01±3.7	23.81±3.3	17.27±3.3	3.04±0.9
L6	1.36±0.6	0.15±0.2	0.82±0.6	0.18±0.8
L7	0.10±0.2	0.85±0.5	0.38±0.9	0.52±0.6

表3 3批参威骨痹片小试生产样品中各指标成分的质量分数 ($n=4$)

Table 3 Contents of index components in 3 batches of Shenwei Gubi tablets with small-scale production ($n=4$) $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$

样品	马钱苷酸	龙胆苦苷	芍药苷	蛇床子素
S16	157.58	410.22	234.56	68.76
S17	188.34	431.67	283.54	75.34
S18	168.69	379.45	274.32	97.35

3 讨论

通常人们对高维度量测数据的模式识别能力远弱于对低维度量测数据的识别能力,而化学模式识别是一种可借助计算机来揭示隐含于化学量测数据内部规律的多元分析技术,在高维度的量测数据分析及可视化处理中具有显著优势^[17]。中成药具有成分复杂、成分含量差异较大、较难全面进行质量控制的特点,在建立较完善的质控标准中,不可避免地会获得较高维度的量测数据(如指纹图谱中的大量色谱峰数据),难以直接对数据进行判断分析,此时,化学模式识别方法在相关分析中将发挥显著的优势^[18-19]。本文便依此原理对数据进行了分析,寻找到差异较大的色谱峰,并结合本品临床适应症,选定质控指标。

在参威骨痹片质控指标分析方法建立时,经预试验对指纹图谱的检测波长进行了考察(210, 220, 230, 240, 250 nm),其中220 nm和230 nm所能检测到的色谱峰较多,且230 nm下各色谱峰峰面积间的差距较小,分离度较好,杂质峰较少,故选定230 nm为HPLC指纹图谱检测波长。在参威骨痹片多指标

成分定量分析中,发现230 nm下检测到的蛇床子素峰面积较小(蛇床子素最大吸收波长为322 nm),导致分析方法验证中准确度试验难以达到要求,故本研究选择了HPLC-DAD对4个质控指标成分同时测定,最终建立了本品可靠的多指标定量分析方法,可为参威骨痹片后续的质量标准提升提供依据。

本研究对参威骨痹片大生产规模样品批间质控指标差异较大的问题进行了初步研究。结果表明采用同一批次原料药进行3个批次样品生产时,质控指标的差异有较大幅度降低,说明原料药中质控指标成分的均一性对本品质控指标有较大影响,故后期可通过提升原料药的质控标准以保障本品质量。另一方面,可将中间体的质控标准建立重点放在提取液-浓缩液-稠膏-干膏2个环节单元,因为这2个环节单元中间体的指标成分含量一致性不佳,是引起本品批间差异的主要生产环节。

综上所述,通过化学模式识别方法找出批间差异较大的色谱峰,并结合临床适应症,选定质控指标,在此基础上建立质控标准的方式可更加全面、高效地控制参威骨痹片的质量,同时该过程也可可为其他中成药质控标准的建立提供思路和方法。提升原料药质控标准和对生产过程中重复性不佳的环节进行中间体质控标准建立是提升本品质量的主要途径,同时这两方面的研究在今后中成药质量提升中亦将越来越被重视。

[参考文献]

- [1] 杨冰月,胡本祥,张琳,等. 野生与栽培太白米HPLC指纹图谱及化学模式识别[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 187-191.
- [2] 王雅琪,焦姣姣,熊优,等. 黄芩制剂制备过程成分含量变化及其药效相关性研究[J]. 中草药, 2018, 49(1): 115-119.
- [3] 杨光. 基于物质基础表征与新型化学模式识别方法的辛夷质量控制与药物动力学研究[D]. 上海:第二军医大学, 2017.
- [4] 王琪,李晓琦,黄萌萌,等. 基于指纹图谱及多成分含量的化学模式识别法评价不同产地栀子药材的质量[J]. 中草药, 2019, 50(11): 2690-2699.
- [5] 谭红声,覃洁萍,朱智德,等. 十味鹤黄颗粒HPLC指纹图谱及8种主要成分含量测定[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(8): 826-832.
- [6] 齐彦爽,李静,郭冬,等. 基于核磁共振代谢组学技术的款冬茎和叶的化学成分比较[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(8): 608-613.

- [7] 米霞,李震宇,秦雪梅,等. 基于NMR代谢组学技术的不同性状款冬花药材的化学比较[J]. 药学学报, 2013,48(11):1692-1697.
- [8] 李娟,张松,秦雪梅,等. 基于NMR代谢组学技术的款冬花生品与蜜炙品化学成分比较[J]. 中草药, 2015,46(20):3009-3016.
- [9] SONG H H, KIM D Y, WOO S, et al. An approach for simultaneous determination for geographical origins of Korean *Panax ginseng* by UPLC-QTOF/MS coupled with OPLS-DA models[J]. J Ginseng Res, 2013, 37(3):341-348.
- [10] 李潮,于欢,温柔,等. 江西不同产区车前子药材的HPLC指纹图谱及其多成分化学模式识别分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019,25(15):161-167.
- [11] 聂安政,林志健,王雨,等. 秦艽化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2017,48(3):597-608.
- [12] 苏杉,王蓉,赵敏,等. 秦艽不同配伍对风寒湿痹模型大鼠MMP-3及TIMP-1的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019,25(3):8-14.
- [13] 陈长勋,刘占文,孙峥嵘,等. 龙胆苦苷抗炎药理作用研究[J]. 中草药, 2003,34(9):814-816.
- [14] 郑世存,李晓宇,欧阳兵,等. 芍药苷药理作用研究新进展[J]. 中国药物警戒, 2012,9(2):100-103.
- [15] 苏杉,王蓉,赵敏,等. 秦艽不同配伍对风寒湿痹类关节炎大鼠类风湿因子, C-反应蛋白及核转录因子- κ B的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018,24(19):159-165.
- [16] 孔亮,姚瓊珈,教亚男,等. 蛇床子素对机械性脑损伤小鼠的抗炎抗凋亡作用研究[J]. 中国药理学通报, 2015,31(7):999-1004.
- [17] 夏阿林,夏霞明,吉琳琳,等. 低场核磁共振结合化学模式识别方法判别休闲豆干品牌[J]. 农业工程学报, 2018,34(10):282-288.
- [18] 徐彤,黄萌萌,陈家进,等. 安宫牛黄丸HPLC指纹图谱及化学模式识别分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017,23(20):14-19.
- [19] 杨园珍,王雅琪,胡恋琪,等. 不同产地葛根与粉葛的HPLC指纹图谱及其多成分化学模式识别分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019,25(4):162-166.

[责任编辑 刘德文]